

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-85961

(P2002-85961A)

(43) 公開日 平成14年3月26日 (2002.3.26)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

B 01 J 19/00

C 23 C 14/06

14/08

14/10

14/14

識別記号

3 2 1

F I

B 01 J 19/00

C 23 C 14/06

14/08

14/10

14/14

テーケード<sup>7</sup>(参考)

3 2 1 2 G 0 4 2

N 2 G 0 5 9

D 4 G 0 7 5

4 K 0 2 9

B

審査請求 未請求 請求項の数10 O.L. (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2000-278502(P2000-278502)

(22) 出願日

平成12年9月13日 (2000.9.13)

(71) 出願人 000006792

理化学研究所

埼玉県和光市広沢2番1号

(72) 発明者 山本 貴富喜

埼玉県和光市新倉2-7-73-201

(72) 発明者 藤井 輝夫

東京都目黒区上目黒5-17-1-207

(72) 発明者 洪 ▲じょん▼▲うく▼

東京都文京区大塚3-34-9-803

(74) 代理人 100087000

弁理士 上島 淳一

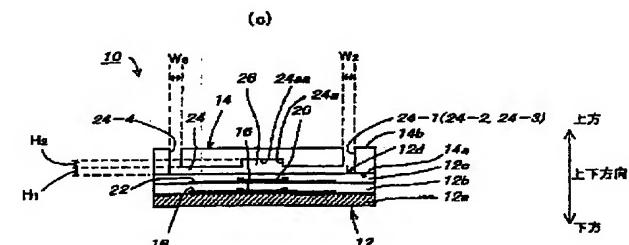
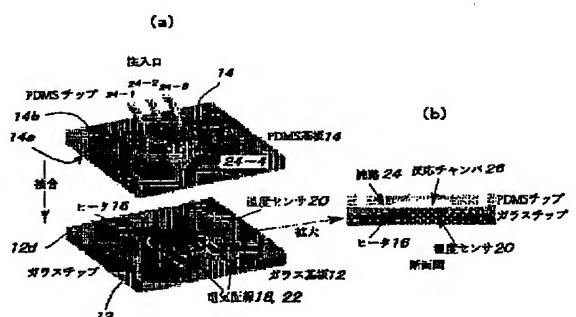
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リアクタおよびその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 微量なサンプルを用いた化学反応や分析などを行うことができるようとする。

【解決手段】 内部に加熱手段が配設された平板状の第1の基板と、上記第1の基板の上面に配設され、上記第1の基板の上面に配置される面に所定の形状の流路が形成された平板状の第2の基板とを有する。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 内部に加熱手段が配設された平板状の第1の基板と、前記第1の基板の上面に配設され、前記第1の基板の上面に配置される面に所定の形状の流路が形成された平板状の第2の基板とを有するリアクタ。

【請求項2】 請求項1に記載のリアクタにおいて、前記第2の基板の前記流路は、複数の注入口を有するものであるリアクタ。

【請求項3】 請求項1または請求項2のいずれか1項に記載のリアクタにおいて、前記第1の基板の内部に配設された前記加熱手段と前記第1の基板の上面との間に配設された温度センサを有するリアクタ。

【請求項4】 請求項1、請求項2または請求項3のいずれか1項に記載のリアクタにおいて、前記第2の基板の前記流路は、前記第1の基板の上面に配設されたときに前記第1の基板の内部に配設された加熱手段と対向する区間に、前記第1の基板の上面に対して凹状に窪んだ部分を有し、該凹状に窪んだ部分は前記第1の基板の上面に前記第2の基板が配設されたときにチャンバを形成するものであるリアクタ。

【請求項5】 請求項4に記載のリアクタにおいて、前記第1の基板の前記加熱手段は前記第1の基板の上面に沿って矩形形状の領域を有し、前記第2の基板の前記流路の前記凹状に窪んだ部分は円柱状形状であって、該円柱状形状の凹状に窪んだ部分の底部の円形形状の領域が前記第1の基板の前記加熱手段の矩形形状の領域より狭いものであるリアクタ。

【請求項6】 請求項1、請求項2、請求項3、請求項4または請求項5のいずれか1項に記載のリアクタにおいて、前記第1の基板、前記第1の基板の内部に配設された前記加熱手段、前記温度センサーならびに前記第2の基板はいずれも透明であるリアクタ。

【請求項7】 ガラスにより形成される平板状のガラス層と、 $\text{SiO}_2$ により形成され前記ガラス層に積層される平板状の第1の $\text{SiO}_2$ 層と、 $\text{SiO}_2$ により形成され前記第1の $\text{SiO}_2$ 層に積層される平板状の第2の $\text{SiO}_2$ 層とを有し、前記ガラス層と前記第1の $\text{SiO}_2$ 層との間において矩形形状の領域を有する第1のITO (Indium Tin Oxide) と前記第1のITOに至るA1とを配設するとともに、前記第1の $\text{SiO}_2$ 層と前記第2の $\text{SiO}_2$ 層との間において、前記ガラス層と前記第1の $\text{SiO}_2$ 層との間に配設された前記第1のITOの矩形形状の領域内に対応する領域において蛇行線を描く第2のITOと前記第2のITOに至るA1とを配設する透明な第1の基板と、

PDMS (ポリジメチルシロキサン) により形成され、前記第1の基板の前記第2の $\text{SiO}_2$ 層の上面に配設さ

れたときに前記第1の基板の前記第1のITOと対向する区間に、前記第1の基板の前記第1のITOの矩形形状の領域より狭い円形形状の領域の底部を有する円柱形状の前記第1の基板の上面に対して凹状に窪んだ部分を有する所定の形状の流路が前記第1の基板の前記第2の $\text{SiO}_2$ 層の上面に面接する面に形成された透明な第2の基板とを有し、

前記第1の基板の前記第2の $\text{SiO}_2$ 層の上面に配設されたときに、前記第1の基板の前記第2の $\text{SiO}_2$ 層の上面と前記第2の基板の前記凹状に窪んだ部分とによって円柱状形状のチャンバが形成されるものであるリアクタ。

【請求項8】 請求項1、請求項2、請求項3、請求項4、請求項5、請求項6または請求項7のいずれか1項に記載のリアクタにおいて、

前記第1の基板ならびに前記第2の基板はいずれもマイクロチップであるリアクタ。

【請求項9】 リアクタの製造方法において、複数の層を積層するときに既に形成された層の表面に加熱手段を形成して前記加熱手段が形成された層上に新たな層を積層して、内部に加熱手段が配設された第1の基板を形成する第1の処理と、

所定の形状の流路の鋳型となる凸形構造を有するマスターを作成し、前記マスターを用いて型取りにより第2の基板を形成する第2の処理と、

前記第1の処理によって形成された前記第1の基板と、前記第2の処理によって形成された前記第2の基板とを、前記第2の基板の前記所定の形状の流路が形成された面が、前記第1の基板の上面に配設されるようにして接合する第3の処理とを有するリアクタの製造方法。

【請求項10】 リアクタの製造方法において、ガラス基板の表面に、所定の膜厚でITO膜を着膜する第1の処理と、前記第1の処理によって前記ガラス基板の表面に着膜されたITO膜を、矩形形状にパターニングして加熱手段を形成する第2の処理と、

前記第2の処理によって形成された加熱手段に至るようにA1をパターニングして電気配線を形成する第3の処理と、

前記第3の処理が行われた前記ガラス基板の表面に、所定の膜厚で $\text{SiO}_2$ 膜を着膜する第4の処理と、前記第4の処理によって形成された $\text{SiO}_2$ 膜の表面に、所定の膜厚でITO膜を着膜する第5の処理と、第5の処理によって前記 $\text{SiO}_2$ 膜の表面に着膜されたITO膜を、蛇行線を描くようにパターニングして温度センサを形成する第6の処理と、

前記第6の処理によって形成された温度センサに至るようにA1をパターニングして電気配線を形成する第7の処理と、

前記第7の処理が行われた前記 $\text{SiO}_2$ 膜の表面に、所

3

定の膜厚で  $\text{SiO}_2$  膜を着膜してガラス基板を完成する第 8 の処理と、

シリコンウェハの表面に、フォトレジスト SU-8 を所定の条件でスピンドル塗布する第 9 の処理と、

前記第 9 の処理によって SU-8 を塗布した前記シリコンウェハに、所定の形状の流路のパターンをフォトリソングラフィーの手法で転写する第 10 の処理と、

前記第 10 の処理が行われた前記シリコンウェハの表面に、SU-8 のスピンドル塗布とエッチングを行ってマスターを形成する第 11 の処理と、

前記第 11 に処理によって形成されたマスターを CHF<sub>3</sub> プラズマ雰囲気中に静置して、フルオロカーボンで処理し、前記マスターの表面にフルオロカーボン層を形成する第 12 の処理と、

前記第 12 の処理が行われた前記マスターに主剤：重合剤 = 10 : 1 の割合で混合した未重合の PDMS (Dow Corning, Sylgard 184) を流し込み、熱処理による重合によって硬化させ、PDMS 基板レプリカを形成する第 13 の処理と、

前記第 13 の処理によって形成された PDMS 基板レプリカをマスターから剥がし取り、前記 PDMS 基板レプリカに注入口と排出口とを穿設して PDMS 基板を完成する第 14 の処理と、

前記第 8 の処理によって完成したガラス基板と前記第 14 の処理によって完成した PDMS 基板とを、前記 PDMS 基板の前記所定の形状の流路が形成された面が、前記ガラス基板の上面に配設されるようにして接合する第 15 の処理とを有するリアクタの製造方法。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、リアクタおよびその製造方法に関し、さらに詳細には、各種サンプルを用いた化学反応や分析を行う際などに用いて好適なリアクタおよびその製造方法に関する。

##### 【0002】

【従来の技術】従来より、所定の大きさの反応室を有し、当該反応室内に当該反応室の大きさに応じた所定量の各種サンプルを投入するようにして、当該反応室内において化学反応を生ぜしめ、所定の生成物の入手や各種分析などに用いるリアクタが知られている。

【0003】また、一般に、研究分野や医療分野などにおいては、汚染等を回避するために 1 回のみ使用しただけで廃棄するのに適した、即ち、使い捨て可能なリアクタが望まれている。

【0004】しかしながら、上記したような従来のリアクタは各種の構造上の制限などにより大型化せざるを得ず、こうした大型のリアクタにおいては反応室自体が大きいので、当該大きな反応室の大きさに応じて大量のサンプルが必要となり、サンプルの量が微量である場合には使用することができないという問題点があった。

10

##### 【0005】

【0005】さらに、従来のリアクタにおいては、当該リアクタの反応室が大きいので、当該反応室の温度が不均一になり、反応効率が低下するとともに多くの副産物が生成されてしまうという問題点があった。

【0006】また、こうした大きな反応室を有した従来の大型のリアクタは、製造コストが増大することになって高価なものとならざるを得ず、1 回のみ使用しただけで廃棄するにはコスト的に割に合わないので、使い捨てすることができないという問題点があった。

20

##### 【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、従来の技術の有する上記したような種々の問題点に鑑みてなされたものであり、その目的とするところは、微量なサンプルを用いた化学反応や分析などをを行うことができるようになしたリアクタおよびその製造方法を提供しようとするものである。

【0008】また、本発明の目的とするところは、反応室内の温度が均一になるようにして、反応効率の低下や多くの副産物の生成を抑止することができるようになしたリアクタおよびその製造方法を提供しようとするものである。

【0009】さらに、本発明の目的とするところは、安価に製造することができて 1 回のみ使用しただけで廃棄するのに適した、即ち、使い捨て可能なリアクタおよびその製造方法を提供しようとするものである。

##### 【0010】

【課題を解決するための手段】上記目的を達成するためには、本発明のうち請求項 1 に記載の発明は、内部に加熱手段が配設された平板状の第 1 の基板と、上記第 1 の基板の上面に配設され、上記第 1 の基板の上面に配置される面に所定の形状の流路が形成された平板状の第 2 の基板とを有するようにしたものである。

【0011】従って、本発明のうち請求項 1 に記載の発明によれば、内部に加熱手段が配設された第 1 の基板の表面に第 2 に基板の所定の形状の流路が形成された面が配設されると、リアクタのチャネル構造が密閉されて、流路内に注入された微量なサンプルを用いた化学反応や分析などをを行うことができる。

30

##### 【0012】

また、第 1 の基板内部の加熱手段によって、加熱手段に対応する流路内の微量なサンプルが均一に加熱されるようになり、加熱手段に対応する流路内の温度が不均一になることがないので、反応効率が良く副産物を少なくすることができる。

40

##### 【0013】

さらにまた、第 1 の基板と第 2 の基板とよりなるハイブリッド構造を有しているので、第 1 の基板と第 2 の基板の交換時期を変えることができ、第 2 の基板は使用する毎に引き剥がして交換し、比較的ファブリケーションに手間とコストのかかる第 1 の基板について洗浄して繰り返し使用しようすることができる。

50

リアクタ 10 は、1 回のみ使用しただけで廃棄するとい

う使い捨て使用に適している。

【0014】また、本発明のうち請求項2に記載の発明のように、請求項1に記載の発明において、上記第2の基板の上記流路は、複数の注入口を有するようにしてもよい。

【0015】このようにすると、複数のサンプルを同時に流路内に注入することができ、各種反応をリアクタを用いて行うことができるようになる。

【0016】また、本発明のうち請求項3に記載の発明は、請求項1または請求項2のいずれか1項に記載の発明において、上記第1の基板の内部に配設された上記加熱手段と上記第1の基板の上面との間に配設された温度センサを有するようにしたものである。

【0017】従って、本発明のうち請求項3に記載の発明によれば、温度センサからの電気抵抗の変化を、加熱手段に印加する直流電圧にフィードバックして、流路内の温度制御と加熱とを同時に行うことができる。

【0018】また、本発明のうち請求項4に記載の発明は、請求項1、請求項2または請求項3のいずれか1項に記載の発明において、上記第2の基板の上記流路は、上記第1の基板の上面に配設されたときに上記第1の基板の内部に配設された加熱手段と対向する区間に、上記第1の基板の上面に対して凹状に窪んだ部分を有し、当該凹状に窪んだ部分は上記第1の基板の上面に上記第2の基板が配設されたときにチャンバを形成するようにしたものである。

【0019】従って、本発明のうち請求項4に記載の発明によれば、リアクタの流路の凹部によってチャンバが加熱手段と対向する位置に形成され、流路に注入されたサンプルがチャンバ内において加熱手段による所定の温度下で所定の反応するようになる。

【0020】また、本発明のうち請求項5に記載の発明によれば、請求項4に記載の発明において、上記第1の基板の上記加熱手段は上記第1の基板の上面に沿って矩形形状の領域を有し、上記第2の基板の上記流路の上記凹状に窪んだ部分は円柱状形状であって、当該円柱状形状の凹状に窪んだ部分の底部の円形形状の領域が上記第1の基板の上記加熱手段の矩形形状の領域より狭いようにしたものである。

【0021】従って、本発明のうち請求項5に記載の発明によれば、第2の基板の円柱状形状の凹状に窪んだ部分の底部の円形形状の領域が、第1の基板の加熱手段の矩形形状の領域より狭いのでチャンバの内部全体が加熱手段によって均一の加熱されるようになり、チャンバ内の温度が不均一になることがないので、反応効率が良く副産物を少なくすることができるとともに、高速で高精度な温度制御を実現することができる。

【0022】また、本発明のうち請求項6に記載の発明のように、請求項1、請求項2、請求項3、請求項4または請求項5のいずれか1項に記載の発明において、上

記第1の基板、上記第1の基板の内部に配設された上記加熱手段、上記温度センサーならびに上記第2の基板はいずれも透明であるようにしてもよい。

【0023】このようにすると、リアクタ全体が透明であり、当該リアクタ内に注入された生体試料の透過光や蛍光観察をすることができる。

【0024】また、本発明のうち請求項7に記載の発明のように、ガラスにより形成される平板状のガラス層と、 $\text{SiO}_2$ により形成され上記ガラス層に積層される平板状の第1の $\text{SiO}_2$ 層と、 $\text{SiO}_2$ により形成され上記第1の $\text{SiO}_2$ 層に積層される平板状の第2の $\text{SiO}_2$ 層とを有し、上記ガラス層と上記第1の $\text{SiO}_2$ 層との間に矩形形状の領域を有する第1のITO (Indium Tin Oxide) と上記第1のITOに至るAlとを配設するとともに、上記第1の $\text{SiO}_2$ 層と上記第2の $\text{SiO}_2$ 層との間に、上記ガラス層と上記第1の $\text{SiO}_2$ 層との間に配設された上記第1のITOの矩形形状の領域内に対応する領域において蛇行線を描く第2のITOと上記第2のITOに至るA

1とを配設する透明な第1の基板と、PDMS (ポリジメチルシロキサン)により形成され、上記第1の基板の上記第2の $\text{SiO}_2$ 層の上面に配設されたときに上記第1の基板の上記第1のITOと対向する区間に、上記第1の基板の上記第1のITOの矩形形状の領域より狭い円形形状の領域の底部を有する円柱状形状の上記第1の基板の上面に対して凹状に窪んだ部分を有する所定の形状の流路が上記第1の基板の上記第2の $\text{SiO}_2$ 層の上面に面接する面に形成された透明な第2の基板とを有し、上記第1の基板の上記第2の $\text{SiO}_2$ 層の上面に配設されたときに、上記第1の基板の上記第2の $\text{SiO}_2$ 層の上面と上記第2の基板の上記凹状に窪んだ部分とによって円柱状形状のチャンバが形成されるようにもよい。

【0025】また、本発明のうち請求項8に記載のように、請求項1、請求項2、請求項3、請求項4、請求項5、請求項6または請求項7のいずれか1項に記載の発明において、上記第1の基板ならびに上記第2の基板はいずれもマイクロチップであるようにしてもよい。

【0026】このようにすると、リアクタはマイクロシステムとして装置自体が極めて小さくなり、当該リアクタを配設するスペースは少くてすむものである。

【0027】また、本発明のうち請求項9に記載の発明は、リアクタの製造方法において、複数の層を積層するときに既に形成された層の表面に加熱手段を形成して上記加熱手段が形成された層上に新たな層を積層して、内部に加熱手段が配設された第1の基板を形成する第1の処理と、所定の形状の流路の鋳型となる凸形構造を有するマスターを作成し、上記マスターを用いて型取りにより第2の基板を形成する第2の処理と、上記第1の処理によって形成された上記第1の基板と、上記第2の処理

によって形成された上記第2の基板とを、上記第2の基板の上記所定の形状の流路が形成された面が、上記第1の基板の上面に配設されるようにして接合する第3の処理とを有するようにしたものである。

【0028】従って、本発明のうち請求項9に記載の発明によれば、第2の基板の流路の鋳型となる凸形構造を有するマスターは、何回も利用することができるので、当該マスターを再利用することによって、わずかな回数のパターニングを行うだけで多数の第2の基板を容易に作製する事が可能であるとともに、低コストでマイクロ構造を作るのに有利である。

【0029】また、本発明のうち請求項10に記載の発明により、リアクタの製造方法において、ガラス基板の表面に、所定の膜厚でITO膜を着膜する第1の処理と、上記第1の処理によって上記ガラス基板の表面に着膜されたITO膜を、矩形形状にパターニングして加熱手段を形成する第2の処理と、上記第2の処理によって形成された加熱手段に至るよう A1 をパターニングして電気配線を形成する第3の処理と、上記第3の処理が行われた上記ガラス基板の表面に、所定の膜厚でSiO<sub>2</sub>膜を着膜する第4の処理と、上記第4の処理によって形成されたSiO<sub>2</sub>膜の表面に、所定の膜厚でITO膜を着膜する第5の処理と、第5の処理によって上記SiO<sub>2</sub>膜の表面に着膜されたITO膜を、蛇行線を描くようにパターニングして温度センサを形成する第6の処理と、上記第6の処理によって形成された温度センサに至るよう A1 をパターニングして電気配線を形成する第7の処理と、上記第7の処理が行われた上記SiO<sub>2</sub>膜の表面に、所定の膜厚でSiO<sub>2</sub>膜を着膜してガラス基板を完成する第8の処理と、シリコンウエハの表面に、フォトレジストSU-8を所定の条件でスピニ塗布する第9の処理と、上記第9の処理によってSU-8を塗布した上記シリコンウエハに、所定の形状の流路のパターンをフォトリソグラフィーの手法で転写する第10の処理と、上記第10の処理が行われた上記シリコンウエハの表面に、SU-8のスピニ塗布とエッチングを行つてマスターを形成する第11の処理と、上記第11に処理によって形成されたマスターをCHF<sub>3</sub>プラズマ雰囲気中に静置して、フルオロカーボンで処理し、上記マスターの表面にフルオロカーボン層を形成する第12の処理と、上記第12の処理が行われた上記マスターに主剤：重合剤=10:1の割合で混合した未重合のPDMS (Dow Corning, Sylgard 184) を流し込み、熱処理による重合によって硬化させ、PDMS基板レプリカを形成する第13の処理と、上記第13の処理によって形成されたPDMS基板レプリカをマスターから剥がし取り、上記PDMS基板レプリカに注入口と排出口とを穿設してPDMS基板を完成する第14の処理と、上記第8の処理によって完成したガラス基板と上記第14の処理によって完成したPDMS基

板とを、上記PDMS基板の上記所定の形状の流路が形成された面が、上記ガラス基板の上面に配設されるようにして接合する第15の処理とを有するようにしてもよい。

### 【0030】

【発明の実施の形態】以下、添付の図面に基づいて、本発明によるリアクタおよびその製造方法の実施の形態の一例を詳細に説明するものとする。

【0031】図1(a) (b) (c)には、本発明によるリアクタの実施の形態の一例が示されており、図1(a)は、本発明によるリアクタの分解斜視図であり、図1(b) (c)は、本発明によるリアクタの概略構成断面図である。

【0032】このリアクタ10は、内部にヒータ16と温度センサ20とが配設された平板状のガラス基板12と、このガラス基板12の上面12dに配設され流路24が形成された平板状のPDMS基板14とを有して構成されている。

【0033】なお、リアクタ10全体の寸法は、例えば、縦20mm、横20mm、高さ1mmに設定され、ガラス基板12ならびにPDMS基板14はいずれもマイクロチップである。

【0034】また、後述するようにしてガラス基板12ならびにPDMS基板14はいずれも透明であるので、リアクタ10全体は透明である。

【0035】まず、ガラス基板12は、より詳細には、ガラスにより形成される平板状のガラス層12aと、SiO<sub>2</sub>により形成されガラス層12aに積層される平板状のSiO<sub>2</sub>層12bと、SiO<sub>2</sub>により形成されSiO<sub>2</sub>層12bに積層される平板状のSiO<sub>2</sub>層12cとからなるものである。

【0036】従って、ガラス基板12の上面12dは、最上層に積層されるSiO<sub>2</sub>層12cの上面と一致するものである。

【0037】さらに、ガラス層12aとSiO<sub>2</sub>層12bとの間には、ガラス基板12の上面12dに沿つて矩形形状の領域を有する平板状のヒータ16と、当該ヒータ16に至る電力供給用の電気配線18とが配設されている(図2(a)参照)。

【0038】また、SiO<sub>2</sub>層12bとSiO<sub>2</sub>層12cとの間には、ヒータ16の矩形形状の領域内に対応する領域において蛇行線を描く温度センサ20と、当該温度センサ18に至る電力供給用の電気配線22とが配設されている(図2(a)参照)。

【0039】従って、温度センサ20は、ガラス層12aとSiO<sub>2</sub>層12bとの間に配置されたヒータ16とガラス基板12の上面12dとの間に位置するものであり、また、SiO<sub>2</sub>層12bとSiO<sub>2</sub>層12cとは絶縁層として、さらに、SiO<sub>2</sub>層12cはガラス基板12の表面の保護層として機能するものである。

【0040】そして、ヒータ16と温度センサ20とはいずれも、透明伝導体のITO (Indium Tin Oxide) により形成されるものであり、電気配線18、22はA1により形成されるものであるので、ヒータ16、温度センサ20ならびに電気配線18、22はいずれも透明である。

【0041】さらに、ガラス層12a、SiO<sub>2</sub>層12bならびにSiO<sub>2</sub>層12cがいずれも透明なので、ガラス基板12は透明なものとなる。

【0042】一方、PDMS基板14は、PDMS (polydimethylsiloxane: ポリジメチルシロキサン) により形成される透明なマイクロチップである。

【0043】そして、PDMS基板14のガラス基板12の上面12dに配置される下面14aには、所定の形状の流路24が形成されている。

【0044】より詳細には、流路24はPDMS基板14の上面14bにおいて開口する3つの注入口24-1、24-2、24-3と、PDMS基板14の上面14bにおいて開口する1つの排出口24-4と、円柱状形状の凹部24aと、3つの注入口24-1、24-2、24-3から凹部24aに至る混合部24bと、凹部24aから排出口24-4に至る排出部24cとを有するものである。

【0045】ここで、注入口24-1から混合部24bに至る流路24dならびに注入口24-3から混合部24bに至る流路24fは1箇所で屈曲しており、注入口24-2から混合部24bに至る流路24eは直線である。

【0046】また、凹部24aは、底部24aaが円形形状の円柱状形状を有するものであり、ガラス基板12の上面12dに対して凹状に窪み、当該ガラス基板12の上面12d、即ち、SiO<sub>2</sub>層12cの上面と凹部24aとによって円柱状形状の反応チャンバ26が形成されるものである。

【0047】なお、凹部24aの底部24aaの領域は、ガラス基板12の内部に配設されたヒータ16の矩形形状の領域よりも狭くなるようにして寸法設定されている。また、凹部24aは、PDMS基板14がガラス基板12の上面12dに配置されたときに、ガラス基板12の内部に配設されたヒータ16と対向するようにして寸法設定されて配置されているものである。

【0048】従って、リアクタ10の上下方向に沿って順次、下方側に矩形形状の領域を有するヒータ16が位置し、当該ヒータ16の上方側に、当該ヒータ16の矩形形状の領域内に対応する領域において蛇行線を描く温度センサ20が位置し、さらに、当該温度センサ20の上方側に、当該ヒータ16の矩形形状の領域より狭い底部24aaを有する凹部24aによって形成される反応チャンバ26が位置するものである。

【0049】なお、流路24d、24e、24f、混合部24bならびに排出部24cの幅W<sub>1</sub>は、例えば、100μmに設定され、流路24d、24e、24f、混合部24bならびに排出部24cの高さH<sub>1</sub>は、例えば、40μmに設定され、また、注入口24-1、24-2、24-3の直径W<sub>2</sub>は、例えば、1mmに設定され、排出口24-4の直径W<sub>3</sub>は、例えば、1mmに設定されている。

【0050】また、反応チャンバ26 (即ち、底部24aa) の直径W<sub>4</sub>は、例えば、4mmに設定され、反応チャンバ26の高さH<sub>2</sub>は、例えば、40μmに設定され、こののような寸法設定の場合には反応チャンバ26の容積は約1μlとなる。

【0051】次に、上記したガラス基板12とPDMS基板14とのハイブリッド構造を備えたリアクタ10を形成するためのプロセスについて、詳細に説明することとする。

【0052】図4(a) (b) (c) (d) (e) (f) (g) (h) (i) (j)には、リアクタ10の製造プロセスの概略が示されており、図5(a) (b) (c) (d)にはリアクタ10のガラス基板12の製造プロセスが詳細に示されており、図6(a) (b) (c) (d) (e)にはリアクタ10のPDMS基板14の製造プロセスが詳細に示されている。

【0053】まず、リアクタ10のガラス基板12の製造プロセスについて説明すると(図4(a) (b) (c) (d)ならびに図5(a) (b) (c) (d)参照)、はじめに、所定の方法により洗浄された20mm×20mmのガラス基板(ガラス層12aを形成するものである)の表面に、厚さ500nmのITO膜をスペッタにより着膜する(図4(a)ならびに図5(a)参照)。

【0054】そして、当該ガラス基板の表面に着膜されたITO膜を、フォトリソグラフィーとウェットエッチングとを用いて矩形形状にパターニングし、ヒータ16を形成する(図4(b)ならびに図5(a)参照)。

【0055】次に、A1を真空蒸着により所定の厚さに着膜し、当該着膜されたA1を、フォトリソグラフィーとウェットエッチングとを用いてヒータ16に至るよう40にパターニングし、電気配線18を形成する(図4(c)ならびに図5(b)参照)。

【0056】それから、厚さ約300nmのSiO<sub>2</sub>膜をスペッタにより着膜して、SiO<sub>2</sub>層12bを形成する(図4(c)ならびに図5(c)参照)。

【0057】こうしてガラス層12aとSiO<sub>2</sub>層12bとが形成されると、当該SiO<sub>2</sub>層12bの表面に厚さ500nmのITO膜をスペッタにより着膜する(図4(c)ならびに図5(d)参照)。

【0058】そして、当該SiO<sub>2</sub>層12bの表面に着膜されたITO膜を、フォトリソグラフィーとウェット

エッチングとを用いて蛇行線を描くようにパターニングし、温度センサ20を形成する(図4(c)ならびに図5(d)参照)。

【0059】次に、Alを真空蒸着により所定の厚さに着膜し、当該着膜されたAlを、フォトリソグラフィーとウェットエッチングとを用いて温度センサ20に至るようしてパターニングし、電気配線22を形成する(図4(c)ならびに図5(d)参照)。

【0060】それから、厚さ約500nmのSiO<sub>2</sub>膜をスパッタにより着膜して、SiO<sub>2</sub>層12cを形成し、ガラス基板12が完成する(図4(d)ならびに図5(d)参照)。

【0061】次に、リアクタ10のPDMS基板14の製造プロセスについて説明すると(図4(e)(f)(g)(h)(i)ならびに図6(a)(b)(c)(d)(e)参照)、はじめに、20mm×20mmのシリコン(Si)ウエハ(図4(e))の表面に、フォトレジストSU-8を所定の条件でスピinn塗布する(図4(a)ならびに図6(a)参照)。

【0062】次に、上記したPDMS基板14の下面14aの所定の形状の流路24のパターンを、SU-8を塗布したシリコンウエハにフォトリソグラフィーの手法で転写し(図6(b)参照)、さらに、フォトレジストSU-8のスピinn塗布とエッチングとを用いてマスター(Master)200を作製する(図4(f)ならびに図6(c)参照)。

【0063】従って、作製されたマスター200は、PDMS基板14の流路24の鋳型となる凸形構造を有するものである。

【0064】そして、PDMSのプレポリマーを注ぎ入れる前に、作製されたマスター200をCHF<sub>3</sub>プラズマ雰囲気中に静置し、フルオロカーボンで処理して、マスター200の表面にフルオロカーボン層を形成する(図4(g)ならびに図6(c)参照)。

【0065】このようなフルオロカーボン処理は、型取り後のPDMS基板レプリカ14'の取り外しに役に立つものである。

【0066】それから、主剤：重合剤=10:1の割合で混合した未重合のPDMS(Dow Corning, Sylgard 184)をマスター200上に流し込み、熱処理による重合によって硬化させ、PDMS基板レプリカ14'を作製する(図4(h)ならびに図6(d)参照)。

【0067】そして、作製されたPDMS基板レプリカ14'をマスター200から剥がし取り、当該PDMS基板レプリカ14'に注入口24-1、24-2、24-3と排出口24-4とを穿設して、PDMS基板14が完成する(図4(i)ならびに図6(e)参照)。

【0068】こうしてガラス基板12(図4(d)ならびに図5(d)参照)とPDMS基板14(図4(i))

ならびに図6(e)参照)とが完成したら、当該PDMS基板14の凹部24aとガラス基板12のヒータ16ならびに温度センサ20とが所定の位置で対向するよう位置合わせをしながら、PDMS基板14をガラス基板12の上面12dに張り付け、リアクタ10のチャネル構造が密閉されて、リアクタ10が完成する(図1(c)ならびに図4(j)参照)。

【0069】この際、PDMS基板14を形成するPDMSは平坦な表面上に対して自己溶着性を有するものであるので、当該PDMSの自己溶着性によって、PDMS基板14は特別な接合過程を必要とすることなしに、ガラス基板12の上面12dに張り付いて接合する。

【0070】さらに、こうしたPDMSの自己溶着性によってガラス基板12の上面12dに配設されたPDMS基板14は、当該ガラス基板12の上面12dから容易に引き剥がすことができ、PDMS基板14をガラス基板12の上面12dから引き剥がした後に、当該PDMS基板14の一部がガラス基板12の上面12dに吸着したまま残るようなことはない。

【0071】次に、上記のようにして製造されたリアクタ10を用いて化学反応を行った実験結果について説明する。

【0072】この実施の形態においては、リアクタ10を用いて蛍光タンパク質を合成産物とする転写・翻訳反応を行い、当該反応において合成される蛍光タンパク質の蛍光量をモニタすることによって反応産物の定量化を行うものである。

【0073】反応産物たる蛍光タンパク質は、生化学分野で最も一般的に用いられているGFP(Green Fluorescent Protein)の変異体、GFPuv(6089-1, Clonetech)とする。

【0074】なお、GFP発現ベクターは、その遺伝子を予めT7プロモーターのバインディングサイトと共にpUC19のマルチクローニングサイトに導入したものを使いた。

【0075】図7には、実験システムの構成を示す説明図が示されており、実験は全て蛍光顕微鏡102下で行われ、リアクタ10は顕微鏡102のステージ102a上に設置される。各種試薬等のサンプルは、リアクタ10の注入口24-1、24-2、24-3それぞれにシリコンチューブ104-1、104-2、104-3で接続されたマイクロシリンジ106-1、106-2、106-3により供給される。

【0076】また、リアクタ10の排出口24-4には、シリコンチューブ104-4が接続されており、反応産物などは排出口24-4からシリコンチューブ104-4を介してリアクタ10の外部に取り出されるようになされている。

【0077】さらに、リアクタ10内の蛍光強度は、顕

微鏡102の上部ポートに設置したSITカメラ108(Hamamatsu Photonics K.K.)で測定し、当該SITカメラ108の測定結果はモニタ110にリアルタイムで表示されるとともに、VTR112により録画可能となされている。

【0078】そして、リアクタ10の反応チャンバ26内の温度制御は、温度センサ20からの電気抵抗の変化を、ヒータ16に印加する直流電圧にフィードバックして行われる。

【0079】この際、フィードバックサイクルは1msで、計測制御用ソフトウェアのLab View(National Instruments Co.)を用いたPID制御により、反応の最中においてリアクタ10の反応チャンバ26内の温度は、反応至適温度の37℃に維持されている。

【0080】なお、リアクタ10の反応チャンバ26の温度を、室温から37℃まで加熱する際の加熱速度は約20℃/sec.であり、また、恒温状態での温度誤差は±0.4℃で、当該リアクタ10においては高速で高精度な温度制御が実現される。

【0081】こうした高速で高精度な温度制御は、当該リアクタ10の反応チャンバ26の容積が約1μlで大変小さな反応室であることと、当該小さな反応室である反応チャンバ26の底部24aaがヒータ16の矩形形状の領域より狭く寸法設定されて、反応チャンバ26全体がヒータ16によって均一の加熱されることによって実現されるものである。

【0082】そして、まず、マイクロシリジ106-1から注入口24-1を介してGFPuvベクターを含む溶液を注入するとともに、マイクロシリジ106-3から注入口24-3を介してGFPuv合成のためのRNAポリメラーゼやリボソームやアミノ酸などを含む溶液を注入する(図8(a)参照)。

【0083】それから、マイクロシリジ106-2から注入口24-2を介してバッファーを注入し、注入口24-1、24-2、24-3それぞれからリアクタ10に注入された溶液が、流路24の混合部24bにおいて混合されて反応チャンバ26内に至る(図8(b)参照)。

【0084】そして、37℃で一定時間保温された状態の反応チャンバ26内においては、供給されたDNAと各種酵素等によって転写・翻訳反応が行われて、蛍光タンパク質であるGFPuvが合成される。

【0085】所定時間毎にリアクタ10に対して励起光を照射して観察を行ったところ、各種溶液を注入する前、即ち、GFPuvの合成開始前においては、リアクタ10において反応チャンバ26の内部と当該反応チャンバ26の外部とでは蛍光強度の差異は観測されなかつた。

【0086】しかしながら、各種溶液が注入されてGF

Puvの合成開始後2時間の時点では、リアクタ10において反応チャンバ26の内部の蛍光強度が、当該反応チャンバ26の外部に比べて強くなつており、反応チャンバ26内にGFP固有の緑色発光を観測することができた。これにより、反応チャンバ26内においてGFPuvが合成されたことが確認できる。

【0087】また、図9には、GFPuv合成中の反応チャンバ26内の蛍光強度の時間変化を測定した結果を示すグラフが示されており、各種溶液が注入されて(図9における反応時間0min)GFPuvの合成開始されると、反応時間が経過するとともに反応チャンバ26内の蛍光強度の上昇を観測することができ、経時的なGFPuvの合成を確認することができる。

【0088】なお、合成開始(図9における反応時間0min)からおよそ30分程の間においては蛍光強度の変化が見られない。これはGFPuvが合成終了後に、発色団を形成するためのフォールディングに必要とする時間を示すものと考えられる。また、合成開始からおよそ2時間程度で蛍光強度が飽和しているが、これは反応チャンバ26内に存在するアミノ酸などのタンパク質を合成するのに必要な要素を使い尽くしたため、合成が停止したためと考えられる。

【0089】従って、供給されたDNAと各種酵素等による転写・翻訳反応が終了するまでは、時間に対して一定の割合で蛍光強度が増加していることから、一定の割合でGFPuvが合成されていたものと考えられる。

【0090】上記したようにして、本発明によるリアクタ10は、いずれもマイクロチップであるガラス基板12とPDMS基板14となりなるハイブリッド構造を有するようにしたので、リアクタ10全体をマイクロシステムとして実現することができ、例えば、リアクタ10全体の寸法を、縦20mm、横20mm、高さ1mmに設定し、反応室たる反応チャンバ26の容積を約1μlとすることができるので、微量なサンプルを用いた化学反応や分析などを行うことができる。

【0091】また、本発明によるリアクタ10は、ガラス基板12の内部に透明伝導体のITOにより形成されるヒータ16と温度センサ20とを配設するようにしたので、温度コントロール用のヒータやセンサのマイクロ化と集積化とを実現することができるとともに、温度センサ20からの電気抵抗の変化を、ヒータ16に印加する直流電圧にフィードバックして、反応チャンバ26内の温度制御と加熱とを同時に行うことができる。

【0092】さらに、本発明によるリアクタ10は、反応チャンバ26の容積を約1μlと極めて小さくし、当該反応チャンバ26の底部24aaがヒータ16の矩形形状の領域より狭く寸法設定されるようにしたので、反応チャンバ26の内部全体がヒータ16によって均一の加熱されるようになり、反応チャンバ26内の温度が不均一になることがないので、反応効率が良く副産物を少

なくすることができる。

【0093】さらにまた、本発明によるリアクタ10は、例えば、上記したような反応系において（図7乃至図9参照）、約20°C/sec.の加熱速度と恒温状態での温度誤差は±0.4°Cという高速で高精度な温度制御を実現するものである。

【0094】また、本発明によるリアクタ10の製造プロセスにおいては（図4乃至図6参照）、PDMS基板14の流路24の鋸型となる凸形構造を有するマスター200は、型取りの前にフルオロカーボン処理をするだけで、何回も利用することができるものである。

【0095】従って、当該マスター200を再利用することによって、わずかな回数のパターニングを行うだけで多数のPDMS基板14を容易に作製する事が可能であるとともに、低コストでマイクロ構造を作るのに有利である。

【0096】また、本発明によるリアクタ10は、ガラス基板12とPDMS基板14とよりなるハイブリッド構造を有しているので、コストのかからないPDMS基板14は使用する毎に引き剥がして交換し、比較的ファブリケーションに手間とコストのかかるガラス基板12については洗浄して繰り返し使用することができる。

【0097】このような製造プロセスを勘案すると、リアクタ10は極めて安価に製造することが可能であるので、1回のみ使用しただけで廃棄するという使い捨て使用に適している。

【0098】そして、このような使い捨て可能なリアクタ10は、クロスコンタミネーションの確率が低く、かつ、複雑な温度制御機構を保ちながらも、コスト的に安いディスポーサブルなシステムを構築することができるので、研究分野や医療分野などにおける要望を満たすものであり、例えば、検査に際しての即時的な化学反応を可能にして臨床医療の現場での高効率化などに寄与するものと考えられる。

【0099】さらに、本発明によるリアクタ10は、例えば、リアクタ10全体の寸法を、縦20mm、横20mm、高さ1mmに設定し、当該リアクタ10はマイクロシステムとして装置自体が極めて小さいため、当該リアクタ10を配設するスペースは少くてすむものである。

【0100】従って、例えば、極地作業用ロボットなどの各種自動ロボットに、従来のリアクタは大型であるために搭載する事が不可能であったが、本発明によるリアクタ10は小型なので搭載することができ、当該リアクタ10を用いて極地環境の観測を実現することができる。

【0101】また、本発明によるリアクタ10は、ヒータ16、温度センサ20、電気配線18、22はいずれも透明であって、ガラス基板12ならびにPDMS基板14が透明なので、当該リアクタ10全体は透明であ

り、当該リアクタ10内に注入された生体試料の透過光や蛍光観察をすることができる。

【0102】さらに、本発明によるリアクタ10は、上記したようにして所定のサンプルを用いて蛍光タンパク質を合成産物とする転写・翻訳反応（図7乃至図9参照）を行うことができるので、遺伝子組換えによる生産方法を用いることなしに、当該リアクタ10を用いて遺伝子からタンパク質を精製することができ、各種の反応条件を細かく制御しながら高効率でタンパク合成することが可能になる。

【0103】なお、上記した実施の形態は、以下の（1）乃至（6）に説明するように適宜に変形してもよい。

（1）上記した実施の形態においては、リアクタ10を形成する各種材料を例示したが、これに限られるものではないことは勿論であり、各種用途などに応じた材料を用いてリアクタ10を形成するようにもよろしく、例えば、ガラス基板12のガラスにより形成されるガラス層12aに代わって、シリコン（Si）ウェハを用いるようにもよろしく、ヒータ16と温度センサ20とをSnO<sub>2</sub>によって形成するようにもよろしく、PDMS基板14をPDMSに代わってプラスチックやガラスなどによって形成するようにもよい。

【0104】従って、各種用途などに応じては所定の材料を用い、リアクタを不透明な状態で形成するようにしてもよい。

【0105】（2）上記した実施の形態においては、リアクタ10全体の寸法や流路24の寸法など例示したが、これに限られるものではないことは勿論であり、必要に応じて任意に設定することができるものであり、各種用途などに応じて寸法設定するようにもよい。

【0106】（3）上記した実施の形態においては、リアクタ10にヒータ16と温度センサ20とを配設して、反応チャンバ26内の温度制御と加熱とを行うようにしたが、これに限られるものではないことは勿論であり、リアクタ10にファンやペルチェ素子など配設するようにして、加熱のみならず冷却も可能とし、より微量で高速度でのPCR反応などに応用範囲を広げることができる。

【0107】（4）上記した実施の形態においては、流路24の形状は図3に示すような形状としたが、これに限られるものではないことは勿論であり、各種用途などに応じて変更するようにもよろしく、例えば、図10に示すように、注入口24-1から混合部24bに至る流路24d'ならびに注入口24-3から混合部24bに至る流路24f'を直線にしてもよい。

【0108】また、流路24の凹部24aの底部24aaの形状は円形形状に限られることなしに、橢円形形状や矩形形状であってよく、当該底部24aaの形状に応じた反応チャンバ26が形成されるようにもよい。

【0109】さらに、流路24の注入口24-1、24-2、24-3や排出口24-4の個数もそれぞれ3個と1個とに限られることなしに、流路24にサンプルを注入したり流路24から反応産物を取り出したりするための開口部が少なくとも1個以上あるようにすればよい。

【0110】さらにまた、流路24に凹部24aを形成しないようにし、反応チャンバ26を介さずに混合部24bと排出部24cとが直接繋がるようにして、注入口24-1、24-2、24-3からサンプルを連続的に注入し続けるとともに、排出口24-4から反応産物を連続的に取り出して、反応スピードが速い化学反応に用いることができる。

【0111】(5) 上記した実施の形態においては、ただ1つのリアクタ10を用いるようにしたが、これに限られるものではないことは勿論であり、リアクタ10を複数用いてもよい。

【0112】例えば、リアクタ10を並列化して複数個用いることにより、複数の変異遺伝子の合成を同時に多数処理することなどが可能になる。この際、リアクタ10自体を並列化するのに伴って、多種類の溶液をリアクタ内に導入する為の外部とのインターフェースや送液を行うシステムなど、リアクタの周辺機器の自動化や並列化を含めた各種変更を行うようにすればよい。

【0113】(6) 上記した実施の形態ならびに上記(1)乃至(5)に示す変形例は、適宜に組み合わせるようにしてもよい。

#### 【0114】

【発明の効果】本発明は、以上説明したように構成されているので、微量なサンプルを用いた化学反応や分析などをを行うことができるリアクタおよびその製造方法を提供することができる。

【0115】また、本発明は、以上説明したように構成されているので、反応室内の温度が均一になり、反応効率の低下や多くの副産物の生成を抑止することができるようになしたリアクタおよびその製造方法を提供することができる。

【0116】また、本発明は、以上説明したように構成されているので、安価に製造することができて1回のみ使用しただけで廃棄するのに適した、即ち、使い捨て可能なリアクタおよびその製造方法を提供することができる。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】本発明によるリアクタの実施の形態の一例が示されており、(a)は、本発明によるリアクタを示す分解斜視図であり、(b)(c)は、本発明によるリアクタを示す概略構成断面図である。

【図2】(a)は、本発明によるリアクタのヒータと温度センサを中心に示した拡大斜視図であり、(b)は、本発明によるリアクタの反応チャンバを中心に示し

た拡大説明図であり、(c)は、本発明によるリアクタを示す要部拡大斜視図である。

【図3】本発明によるリアクタのPDMS基板の流路を中心に示した概略構成説明図である。

【図4】(a)(b)(c)(d)(e)(f)(g)(h)(i)(j)は、本発明によるリアクタの製造プロセスを示す概略説明図である。

【図5】(a)(b)(c)(d)は、本発明によるリアクタのガラス基板の製造プロセスを示す概略説明図である。

【図6】(a)(b)(c)(d)(e)は、本発明によるリアクタのPDMS基板の製造プロセスを示す概略説明図である。

【図7】本発明によるリアクタを用いた実験システムの構成を示す説明図である。

【図8】本発明によるリアクタを用いた実験システムの過程が示されおり、(a)は、2種類のサンプルがそれぞれ注入されたときの流路を中心に示した説明図であり、(b)は、(a)の後にバッファーが注入されたときの流路を中心に示した説明図である。

【図9】本発明によるリアクタを用いてのGFPuv合成中の反応チャンバ内の蛍光強度の時間変化を示すグラフである。

【図10】本発明によるリアクタの実施の形態の他の例を示す概略構成断面図である。

#### 【符号の説明】

10	リアクタ
12	ガラス基板
12a	ガラス層
30 12b、12c	SiO <sub>2</sub> 層
12d	上面
14	PDMS基板
14'	PDMS基板レプリカ
14a	下面
14b	上面
16	ヒータ
18、22	電気配線
20	温度センサ
24	流路
40 24-1、24-2、24-3	注入口
24-4	排出口
24a	凹部
24aa	底部
24b	混合部
24c	排出部
24d、24e、24f、24d'、24f'	流路
26	チャンバ
102	顕微鏡
102a	ステージ
50 104-1、104-2、104-3、104-4	

シリコンチューブ  
106-1、106-2、106-3  
シジ  
108

マイクロシリ  
200

S I T カメラ

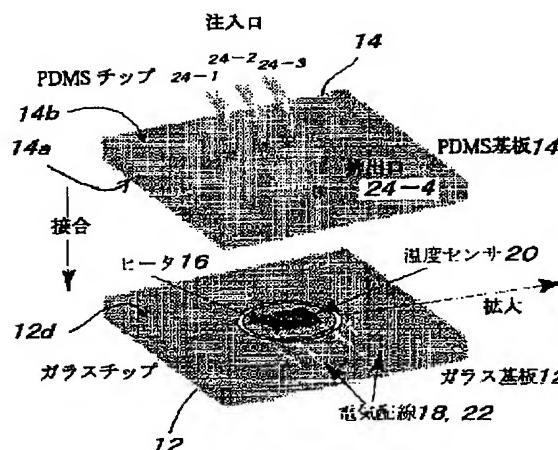
\* 110  
112  
200

モニタ  
VTR  
マスター (Master)

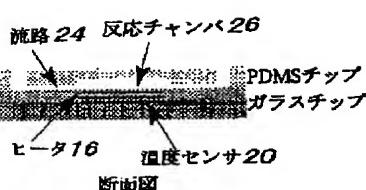
\*

【図1】

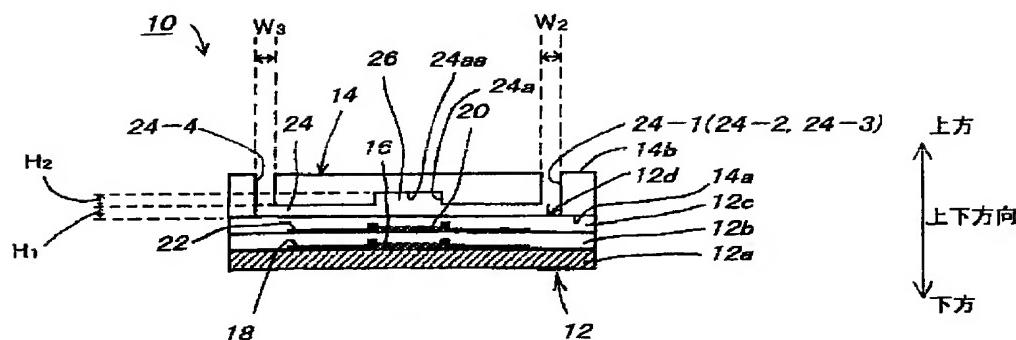
(a)



(b)

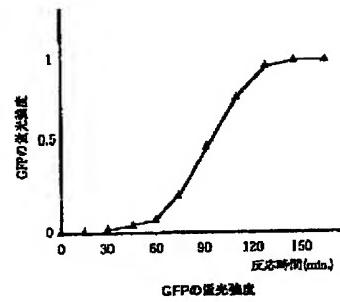
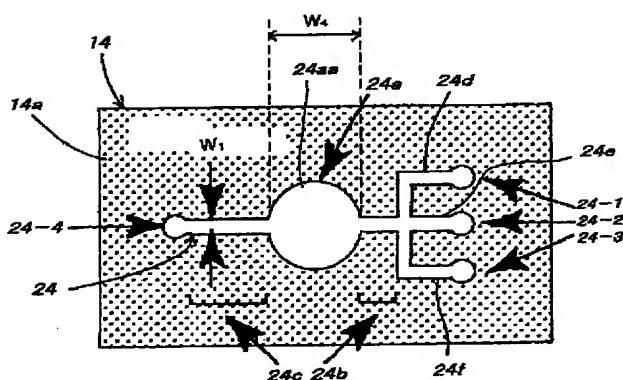


(c)

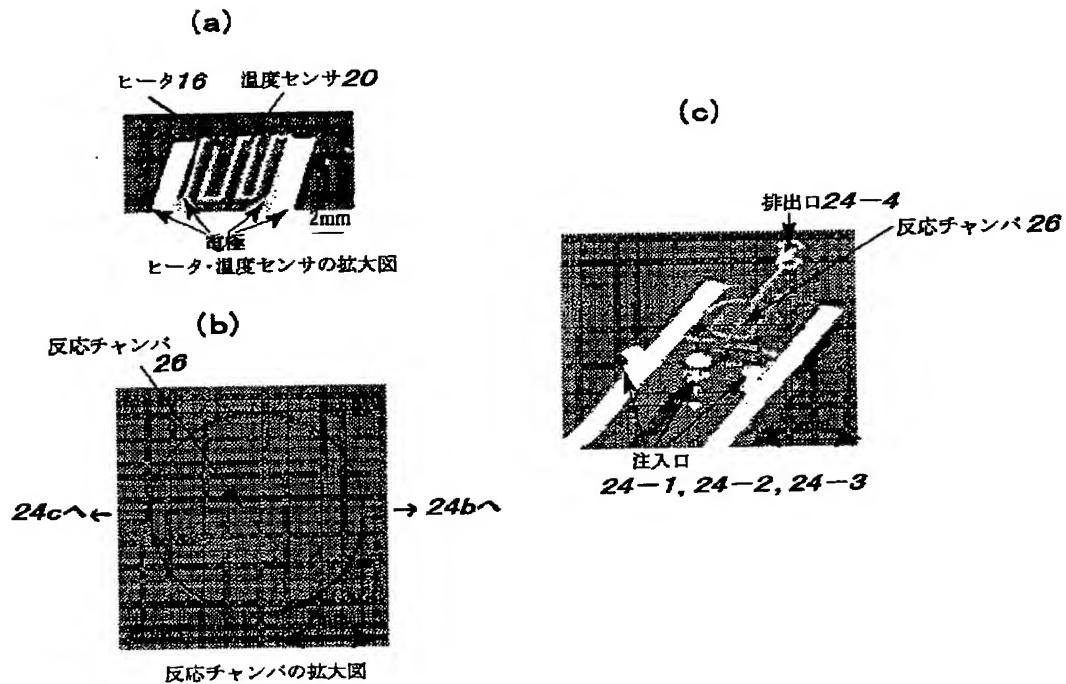


【図3】

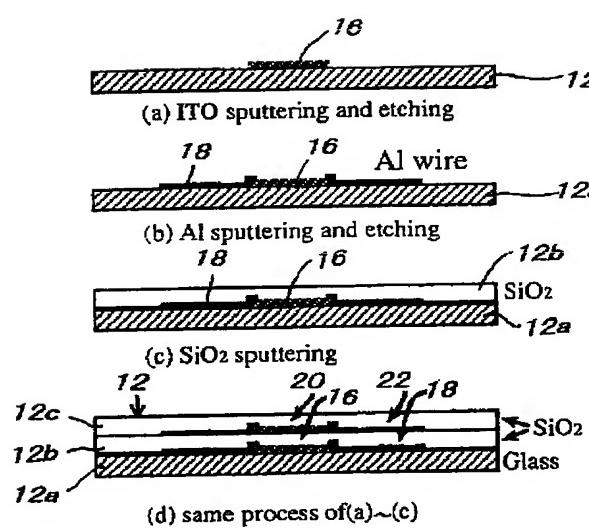
【図9】



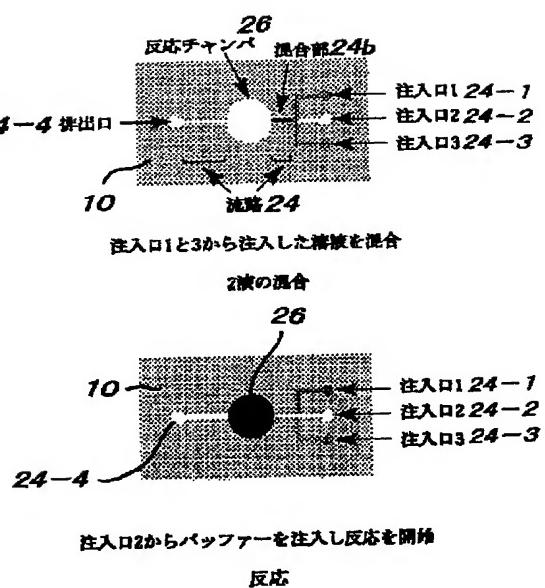
【図2】



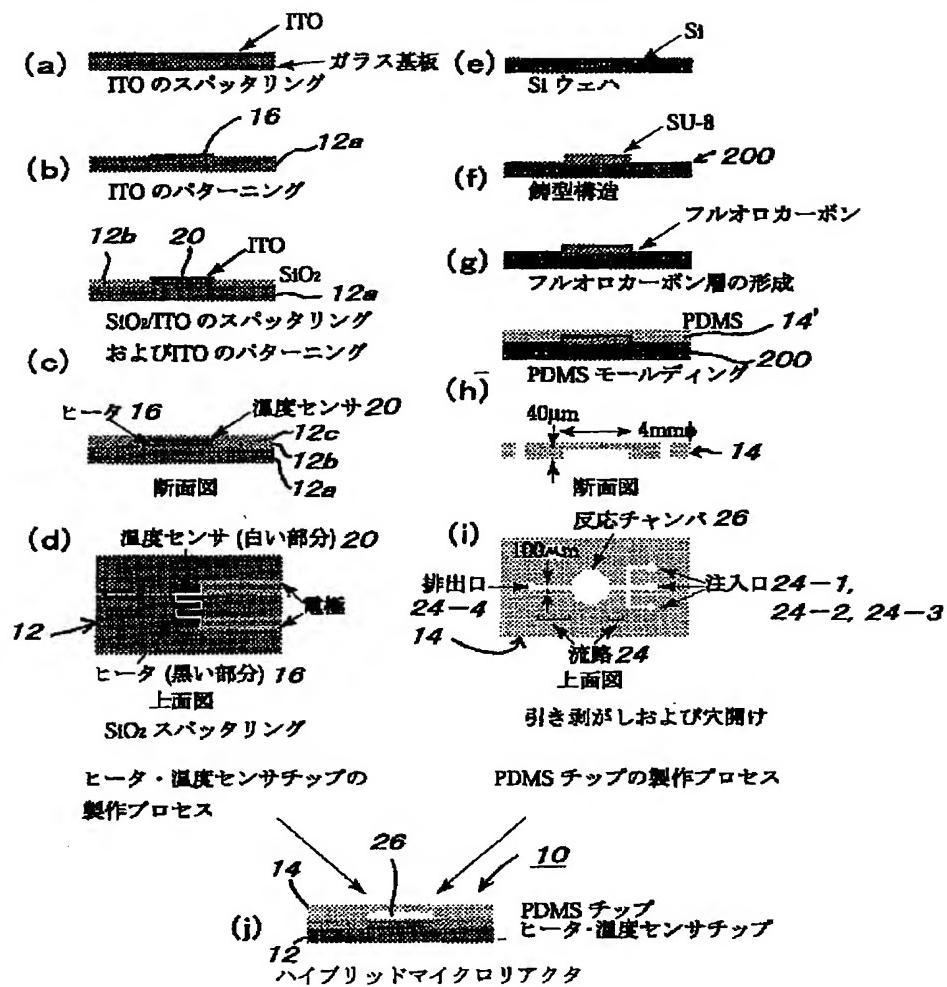
【図5】



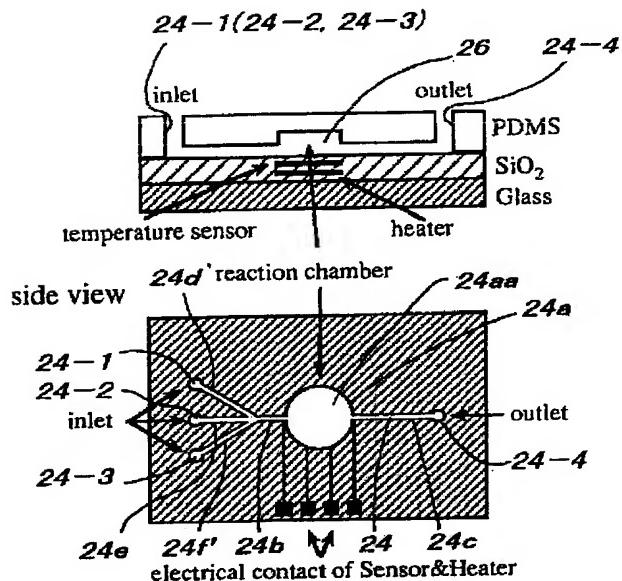
【図8】



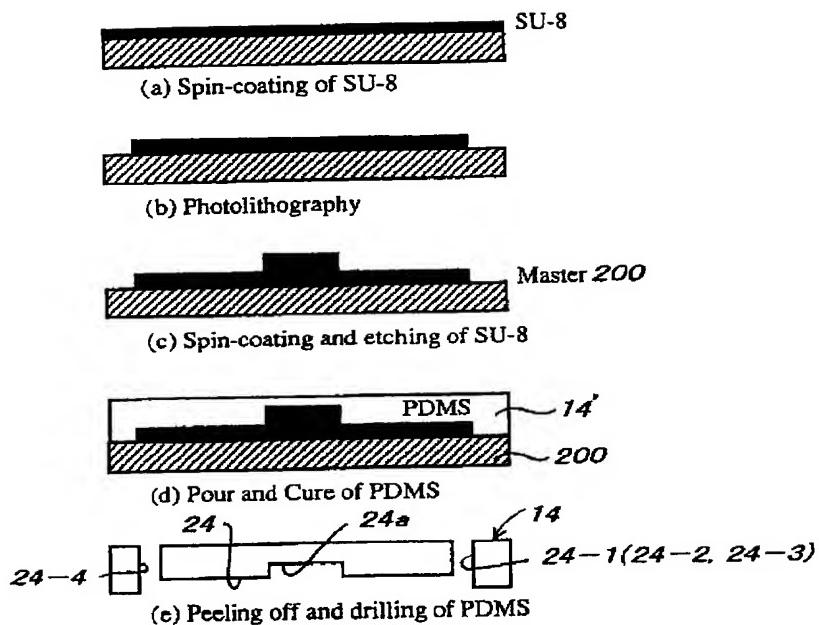
【図4】



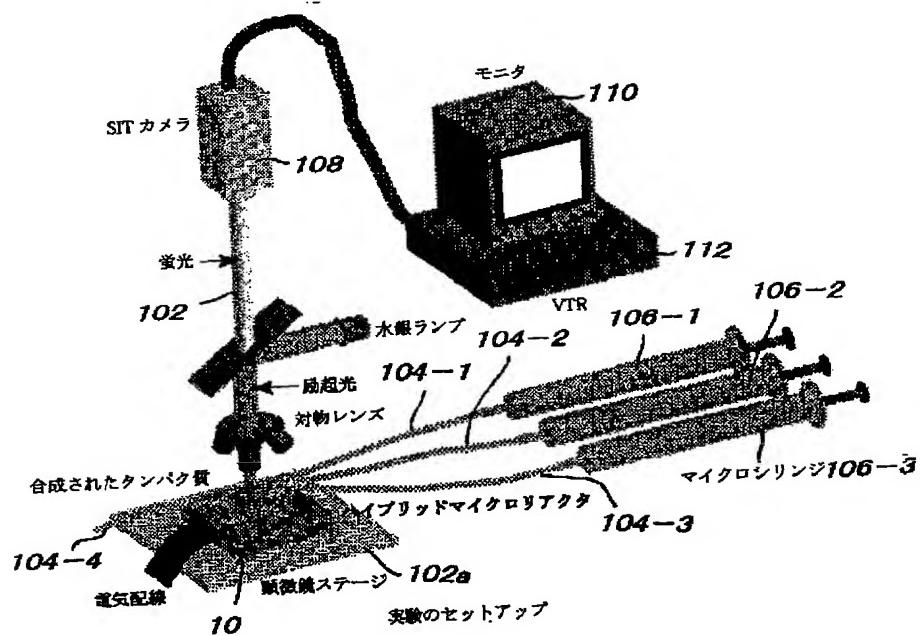
【図10】



【図6】



【図7】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>  
G 0 1 N 21/01  
31/20  
37/00

識別記号  
1 0 1

F I  
G 0 1 N 21/01  
31/20  
37/00

テーマコード (参考)  
B  
1 0 1

(72) 発明者 遠藤 熱

埼玉県和光市広沢2番1号 理化学研究所  
内

Fターム(参考) 2G042 AA01 AA10 BD19 FA11 GA01  
HA05  
2G059 AA05 BB12 CC16 DD03 DD12  
DD17 EE01 EE07 FF01 FF03  
FF05 FF12 JJ11 KK04 NN10  
PP04  
4G075 AA13 CA02 EA02 EA05 EB21  
FA12 FB01 FB04 FB06 FB12  
FC04  
4K029 AA09 BA03 BA45 BA46 BA47  
BB02 BC08 BD00 CA05 GA01  
GA03 GA05 HA01 HA07

